

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/29	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/14429 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. April 1997 (24.04.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/04503 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. Oktober 1996 (17.10.96) (30) Prioritätsdaten: 195 38 687.6 17. Oktober 1995 (17.10.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON BUEREN, Hendrik [DE/DE]; Barlachstrasse 22, D-69226 Nussloch (DE). GABEL, Rolf-Dieter [DE/DE]; Kurpfalzring 96, D-68723 Schwetzingen (DE). RÖDEL, Wolfgang [DE/DE]; Johannerstrasse 9, D-69123 Heidelberg (DE). WOOG, Heinrich [DE/DE]; Lindenstrasse 6, D-69514 Laudenbach (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: STABLE PHARMACEUTICAL FORMS OF ADMINISTRATION CONTAINING PARATHORMONE

(54) Bezeichnung: STABILE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN ENTHALTEND PARATHORMON

(57) Abstract

The invention concerns pharmaceutical preparations of parathormone. The preparations are stable during storage and contain a basic amino acid and optionally an organic or inorganic physiologically tolerated acid.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind lagerstabile pharmazeutische Zubereitungen von Parathormon, die eine basische Aminosäure und gegebenenfalls eine organische oder anorganische physiologisch verträgliche Säure enthalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

5 **Stabile pharmazeutische Darreichungsformen enthaltend Parathormon**

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff Parathormon oder dessen Fragmente enthalten sowie entsprechende pharmazeutische Darreichungsformen in Form von Lyophilisaten oder Injektionslösungen.

10

Parathormon (PTH) ist ein aus vierundachtzig Aminosäuren aufgebautes Protein, das an der Regulierung des Calcium- und Phosphatgehaltes von Blut und Gewebe beteiligt ist. Aus der Literatur (vgl. auch WO 90/10067; WO 91/06564; EP 0 301 484; WO 93/15109) ist bekannt, daß N-terminale Fragmente dieses Hormons, aber auch Peptide mit entsprechenden Modifikationen in der Aminosäuresequenz über eine analoge biologische Aktivität wie PTH(1-84) verfügen.

15

Aufgrund von Oxidationsprozessen an den freien Methioningruppen im Molekül ist die Stabilisierung des PTH in einer pharmazeutischen Darreichungsform jedoch problematisch. Ein Zusatz von Antioxidantien, wie z. B. Methionin oder Ascorbinsäure, führt nicht zu Darreichungsformen mit einer für pharmazeutische Zwecke ausreichenden Stabilität. Aus EP 0 619 119 ist bekannt, daß eine Stabilisierung durch Gefriertrocknung einer Kombination von Zuckern und Natriumchlorid erzielt werden kann. Es hat sich jedoch gezeigt, daß diese Art der Stabilisierung die Bildung von Dimeren begünstigt.

20

25 Dimere in pharmazeutischen Darreichungsformen sind jedoch problematisch, da sie aufgrund von immunologischen Reaktionen bei der Verabreichung am Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen führen können. Außerdem können Dimeren zu einem Aktivitätsverlust des Proteins in der Darreichungsform führen, insbesondere wenn die Darreichungsformen über einen längeren Zeitraum oder bei nicht optimalen Temperaturen gelagert werden. Darüber hinaus ist die Lyophilisation im Rahmen der Herstellung von entsprechend getrockneten pharmazeutischen Darreichungsformen problematisch.

30

Überraschenderweise wurde gefunden, daß pharmazeutisch stabile Darreichungsformen von PTH bzw. dessen Fragmente erhalten werden, wenn als pharmazeutische Hilfsstoffe eine oder mehrer basische Aminosäuren, insbesondere Arginin, Lysin oder Ornithin in der Darreichungsform enthalten sind. Dadurch ist es möglich, auf den Zusatz von Antioxidantien oder Tensiden zu verzichten. Außerdem führt der Zusatz von basischen Aminosäuren zu Darreichungsformen, die über einen längeren Zeitraum hinweg lagerstabil sind. Insbesondere kann die unerwünschte Bildung von Aggregaten reduziert bzw. weitgehend vermieden werden. Weiterhin wurde gefunden, daß durch den weiteren Zusatz einer sauren Aminosäure und/oder einer neutralen Aminosäure sich die Lyophilisation verbessern läßt. Stabile wässrige Darreichungsformen sind insbesondere solche, die eine anorganische oder organische Säure enthalten und deren pH-Wert von 4 bis 8, insbesondere 6 bis 8 aufweisen.

Als Parathormon-Fragmente im Sinne der Erfindung kommen insbesondere die humanen N-terminalen Fragmente des intakten Proteins in Frage, beispielsweise die Fragmente (1-34), (1-35), (1-36), (1-37) oder (1-38). Ebenso können jedoch auch solche Fragmente des Parathormons eingesetzt werden, die N- und C-terminal verkürzt sind, beispielsweise Fragmente, die N-terminal um eine oder zwei Aminosäuren verkürzt sind. Außerdem können auch entsprechende Varianten oder Modifikationen dieses Hormons eingesetzt werden, bei denen in der Aminosäuresequenz des PTH(1-84) eine oder mehrere Aminosäuren gegen andere Aminosäuren ausgetauscht sind. Dies trifft auch für die entsprechend N- und/oder C-terminal verkürzten Fragmente zu. Insbesondere lassen sich im Sinne der Erfindung solche pharmazeutische Zubereitungen herstellen, die das Parathormon-Fragment hPTH 1-37 enthalten. Dieses Fragment ist aufgrund seiner Struktur und Konformation sehr labil. Die Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen führte daher oft zu Instabilitäten der Produkte, da sich der Wirkstoffgehalt durch Agglomeration oder Zersetzung des Peptides bei längerer Lagerung stetig verringerte.

Der Wirkstoffgehalt an Parathormon bzw. Parathormonfragmenten in den flüssigen Darreichungsformen beträgt bis zu 10 mg/ml, insbesondere bis zu 5 mg/ml oder bis zu 2 mg/ml. Der Wirkstoffgehalt beträgt vorzugsweise mindestens 0,01 mg/ml, 0,04 mg/ml oder 0,1 mg/ml. Bevorzugte liegt liegt der Wirkstoffgehalt beispielsweise bei 0,01 - 5
5 mg/ml, insbesondere bei 0,04 - 2 mg/ml. Die lyophilisierten Darreichungsformen enthalten den Wirkstoff in solchen Mengen, daß durch den Zusatz eines bestimmten Volumens einer physiologisch verträglichen Rekonstitutionslösung entsprechende Infusions- oder Injektionslösungen des Wirkstoffes mit den genannten Konzentrationsbereichen erhalten werden. Die pharmazeutischen Darreichungsformen im Sinne der
10 vorliegenden Erfindung sind im wesentlichen frei von Tensiden und üblichen physiologisch verträglichen Antioxidantien, insbesondere von sulfhydrylgruppen-haltigen Reagentien, wie beispielsweise Methionin oder Cystein, oder Ascorbinsäure. Ferner sind sie vorzugsweise im wesentlichen frei von Chloridionen, da Chloridionen die Bildung von Dimeren begünstigen. Insbesondere enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungs-
15 formen sonst keine weiteren pharmazeutische Zusatz- oder Hilfsstoffe, wie z.B. Zucker oder physiologisch verträgliche Polymere. Die Darreichungsformen im Sinne der Erfindung zeichnen sich insbesondere dadurch aus, daß sie im wesentlichen nur aus Aminosäuren und organischen oder anorganischen Säuren bestehen, wobei jedoch mindestens eine basische Aminosäure enthalten ist.

20

Als basische Aminosäuren kommen im Sinne der vorliegenden Erfindung alle physiologische verträglichen Aminosäuren mit mindestens einer basischen Seitengruppe in Frage. Basische Seitengruppen sind insbesondere Aminogruppen, die gegebenenfalls durch andere Reste, wie z.B. C₁-C₆-Alkylgruppen, substituiert sein können. Als basische
25 Aminosäuren kommen vorzugsweise insbesondere Histidin, Lysin, Arginin oder Ornithin in Frage.

Als neutrale Aminosäuren kommen entsprechend die physiologisch verträglichen Aminosäuren mit Seitengruppen in Frage, die über keine Sulfhydrylgruppen (Cystein, Methionin) verfügen, beispielsweise Phenylalanin, Glycin oder Isoleucin.
30

Die Aminosäuren können prinzipiell in Form ihrer Racemate oder der optisch aktiven Formen (D- oder L-Aminosäuren) eingesetzt werden. Die Konzentration der Aminosäuren in der flüssigen Darreichungsform liegt im Bereich von bis zu 100 mg/ml. Besonders vorteilhaft sind Konzentrationen von bis zu 80 mg/ml, insbesondere bis zu 60
5 mg/ml, bzw. bis zu 50 mg/ml oder 40 mg/ml. Die Konzentration der Aminosäuren beträgt vorteilhaft mindestens 1 mg/ml, insbesondere mindestens 5 mg/ml.

Als organische Säuren kommen im Sinne der vorliegenden Erfindung physiologisch verträgliche Carbonsäuren, Hydroxycarbonsäuren oder Aminosäuren in Frage, sowie
10 deren Salze, insbesondere Alkalisalze. Vorteilhaft im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Milchsäure, Essigsäure, Zitronensäure oder Asparaginsäure. Sofern diese Säuren über ein chirales Zentrum verfügen, können die Racemate oder auch die optisch aktiven Derivate eingesetzt werden.

15 Als anorganische Säuren kommen physiologisch verträgliche Säuren in Frage, beispielsweise Phosphorsäure oder Schwefelsäure, bzw. deren Salze, die in wässriger Lösung auch als Puffer eingesetzt werden können, wie z.B. Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumhydrogensulfat, etc.. Die organischen oder anorganischen Säuren können auch in Kombination miteinander
20 eingesetzt werden. Die Menge der Säure wird derart gewählt, daß die wässrige Lösung einen pH-Wert von 4 - 8, bevorzugt 6 - 8 aufweist. In der Regel beträgt die Konzentration der Säure in der Lösung bis zu 100 mg/ml, insbesondere bis zu 50 mg/ml oder bis zu 40 mg/ml. Die Konzentration der Säure beträgt mindestens 1 mg/ml, bevorzugt mindestens 5 mg/ml oder 10 mg/ml.

25

Als physiologisch verträgliche Hilfsstoffe werden im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere folgende Kombinationen an Zusatzstoffen eingesetzt: a) Arginin und Phosphorsäure (Argininiumphosphat), b) Arginin, Phosphorsäure und Asparaginsäure oder c) Arginin, Phosphorsäure, Asparaginsäure und Isoleucin.

30

Die pharmazeutischen Darreichungsformen können als spritzfertige Injektions- oder Infusionslösungen in entsprechenden Ampullen zur Verfügung gestellt werden. Alternativ ist es ebenfalls möglich, auch entsprechende Lyophilisate zur Verfügung zu stellen, die durch Zusatz von isotonischen Lösungsmitteln kurz vor der Applikation am Patienten in
5 die wässrige Form überführt werden können.

Die Herstellung der Darreichungsformen erfolgt zweckmäßigerweise dadurch, daß man eine wässrige Lösung aller Inhaltsstoffe herstellt und in entsprechende Ampullen oder Glasvials überführt. Im Falle der Herstellung der Lyophilisate erfolgt die Trocknung
10 vorzugsweise direkt aus den Glasbehältnissen, in die die Lösung abgefüllt wurde.

Anhand der folgenden Ausführungsbeispiele wird die Erfindung näher erläutert.

15 Beispiel 1

15 mg PTH (1-37) und 2,5 g L-Arginin wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 99%-iger Essigsäure auf pH 6,5 eingestellt. Diese Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in Glasvials abgefüllt.

20

Beispiel 2

15 mg PTH (1-37) und 5,5 g Arginin wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 85%-iger Phosphorsäure auf pH 7,4 eingestellt. Diese
25 Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in Glasvials abgefüllt. Diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

Beispiel 3

30 150 mg PTH (1-37) und 5,5 g Arginin wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 85%-iger Phosphorsäure auf pH 7,4 eingestellt. Diese

Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in Glasvials abgefüllt. Diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

Beispiel 4

5

15 mg PTH (1-37), 3 g L-Arginin und 2 g Asparaginsäure wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 85%-iger Phosphorsäure auf pH 7,4 eingestellt. Diese Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in Glasvials abgefüllt. Diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

10

Beispiel 5

15 mg PTH (1-37), L-Arginin 3,0 g und Isoleucin 2,0 g wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 85%-iger Phosphorsäure auf pH 7,4 eingestellt. Diese Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in Glasvials abgefüllt. Diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

Beispiel 6

20 PTH (1-37), 15 mg, Arginin 3,0 g, Asparaginsäure 1,0 g und Isoleucin 1,0 g wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 85%-iger Phosphorsäure auf pH 7,4 eingestellt. Diese Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in Vials abgefüllt. Diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

25

Beispiel 7

PTH (1-37), 15 mg Saccharose 2,0 mg und 100 mg Natriumchlorid wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Diese Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-
30 Begasung je 1 ml der Lösung in Vials abgefüllt. Diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

Beispiel 8

5

In diesem Beispiel wird die Rezeptur aus Beispiel 2 mit verschiedenen pH-Werten hergestellt. Dazu wird gleichzeitig die Menge an Arginin variiert.

Rezeptur	Arginin	pH-Wert
8 a	5,8 g	8,0
8 b	5,0 g	6,5
8 c	3,2 g	5,0
8 d	3,2 g	3,0

- 10 PTH und Arginin wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 85%-iger Phosphorsäure auf den jeweiligen pH-Wert eingestellt. Die Lösungen wurden steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in Vials abgefüllt. Diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

15

Beispiel 9

- Die Rezepturen in Beispiel 9 wurden analog der Rezeptur in Beispiel 2 hergestellt.
- In Rezeptur 9 a) wurden 10 mg Methionin eingesetzt. In Rezeptur 9 b) wurden 10 mg
- 20 Ascorbinsäure zugesetzt. Beide Lösungen wurden auf pH-Wert 7,4 eingestellt. Die Lösungen wurden steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml dieser Lösung in Vials abgefüllt, und diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

- 25 **Beispiel 10**

In Beispiel 10 wurde die Rezeptur aus Beispiel 2 mit einem Zusatz von 10 mg Tween 20 eingesetzt. Dabei wurden PTH(1-84), Arginin und Tween 20 in Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 85%-iger Phosphorsäure auf pH-Wert 7,4 eingestellt. Diese Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in
5 Vials abgefüllt. Diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

Beispiel 11

10 PTH (1-37), 15 mg und 3,5 g Histidin wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 85%-iger Phosphorsäure auf pH-Wert 7,4 eingestellt. Diese Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in Vials abgefüllt. Diese Vials wurde lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

15

Beispiel 12

PTH (1-84) (Hersteller Sigma Corporation), 15 mg und 5,5 g L-Arginin wurden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und der pH-Wert mit 85%-iger Phosphorsäure
20 auf pH-Wert 7,4 eingestellt. Diese Lösung wurde steril filtriert und unter N₂-Begasung je 1 ml der Lösung in Vials abgefüllt. Diese Vials wurden lyophilisiert, verschlossen und verbördelt.

25

Anmerkungen zur Tabelle:

Die Ergebnisse der Stabilitätsüberprüfung nach einer Lagerzeit von einem oder drei Monaten bei Kühlschranktemperatur (KS) und bei 50 °C sind für die oben genannten
30 Ausführungsbeispiele in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen konnten keine Dimere bei der Bestimmung nach der SDS-PAGE-Methode festgestellt werden. Außerdem zeigte sich, daß der PTH-Gehalt nach einer Lagerzeit von einem bzw. drei Monaten bei ca. 4 °C mindestens 98 % beträgt. Auch bei höheren Temperaturen (50 °C) konnte kein
5 signifikanter Verlust im PTH-Gehalt festgestellt werden.

Die in Beispiel 7, 9 und 10 beschriebenen Darreichungsformen hingegen begünstigen die Entstehung von Dimeren, bzw. zeigen einen geringeren PTH-Gehalt nach einer Lagerzeit von einem oder drei Monaten und können somit in bezug auf die Lagerstabilität als
10 weniger geeignete pharmazeutische Darreichungsformen eingestuft werden. Prinzipiell hat sich gezeigt, daß sich ein Gehalt von Chloridionen negativ hinsichtlich der Lagerstabilität auswirkt, so daß bei den erfindungsgemäßen Darreichungsformen chloridfreie Formen bevorzugt in Frage kommen.

Tabelle:Ergebnisse der Stabilitätsprüfung nach 3 Monaten

Beispiel	PTH Gehalt	Bas. AS/ Zucker	org./anorg. Säure	neutr. AS/sonst. Bestandteile	pH	PTH-Gehalt % (RP-HPLC)				Dimere (SDS- Page)
						Start	1 Monat		3 Monate	
							4°	50°	°	50°
1	0,15 mg	Arginin	Essigsäure	-	6,5	99,2	98,6	92,4	98,2	85,7
2	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure	-	7,4	99,0	98,9	98,5	98,2	98,5
3	1,50 mg	Arginin	Phosphorsäure	-	7,4	99,2	99,1	98,7	98,7	98,5
4	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure/ Asparaginsäure	-	7,4	99,9	97,8	98,1		-
5	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure	Isoleucin	7,4	98,6	98,2	96,4		-
6	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure/ Asparaginsäure	Isoleucin	7,4	99,3	99,1	98,4	98,2	96,6
7	0,15 mg	Saccharose	-	NaCl	5,1	98,0	98,9	98,6	98,9	98,6
8	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure	-	8,0	97,7	98,5	97,4		-
8	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure	-	6,5	98,0	98,6	97,1	98,1	96,7
8 a	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure	-	5,0	98,6	98,4	96,8		-
8 b	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure	-	3,0	98,2	98,1	96,4		-
9 a	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure	Methionin	7,4	97,5	96,7	96,3		+
9 b	0,15 mg	Arginin	Phosphorsäure	Ascorbinsäure	7,4	92,9	89,8	85,9		++

Patentansprüche

1. Lagerstabile pharmazeutische Zubereitung enthaltend als Wirkstoff Parathomon oder
5 ein Parathormon-Fragment sowie eine oder mehrere basische Aminosäuren.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, enthaltend ferner eine organische
oder anorganische Säure, die zur Einstellung des pH-Werte auf 3,0 bis 8,0 geeignet
ist.
10
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
zusätzlich eine oder mehrere neutrale Aminosäuren enthalten sind.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 -3, dadurch gekenn-
15 zeichnet, daß die basischen Aminosäuren Histidin, Lysin oder Arginin sind.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekenn-
zeichnet, daß die organische Säure aus der Gruppe der Carbonsäuren oder der
Aminosäuren ausgewählt wird, insbesondere Milchsäure, Essigsäure, Zitronensäure
20 oder Asparaginsäure.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekenn-
zeichnet, daß die anorganische Säure Phosphorsäure oder Schwefelsäure ist.
- 25 7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1- 6, dadurch gekenn-
zeichnet, daß Kombinationen von organischen und anorganischen Säuren enthalten
sind, insbesondere Phosphorsäure und Asparaginsäure bzw. deren physiologisch
verträglichen Salze.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 3 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß als neutrale Aminosäuren sulfhydrylgruppen-freie Aminosäuren enthalten sind, insbesondere Phenylalanin, Glycin oder Isoleucin.
- 5 9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 8 in Form einer flüssigen Darreichungsform für Injektions- oder Infusionszwecke, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert des Lösung im Bereich von 4 bis 8 liegt.
- 10 10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 8 in Form eines Lyophilisates zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung mit einem pH-Wert von 4 bis 8, insbesondere mit einem pH-Wert von 6 bis 8.
- 15 11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer Konzentration Menge von 0,01 bis 10 mg/ml, bevorzugt von 0,04 bis 2 mg/ml enthalten ist.
- 20 12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 -11, dadurch gekennzeichnet, daß die basische Aminosäure in einer Konzentration von 1 - 100 mg/ml, bevorzugt von 5 - 60 mg/ml enthalten ist.
- 25 13. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 12, dadurch gekennzeichnet, daß die organische oder anorganische Säure in einer Konzentration von 1 - 50 mg/ml, bevorzugt von 5 - 40 mg/ml enthalten ist.
- 30 14. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 13 bestehend im wesentlichen aus Aminosäuren und einer organischen oder anorganischen Säure, wobei mindestens eine basische Aminosäure enthalten ist.
15. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung oder Suspension des Wirkstoffes in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel herstellt und

eine oder mehrere basische Aminosäuren und eine oder mehrere organische oder anorganische Säuren hinzufügt und anschließend die Lösung zu spritzfertigen Injektions- oder Infusionslösungen verarbeitet oder die Lösung lyophilisiert.

- 5 16. Verwendung von pharmazeutischen Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 - 13 zur Behandlung von Calciumstoffwechselerkrankungen, insbesondere von Osteoporose.
- 10 17. Verwendung einer basischen Aminosäure zur Herstellung von lagerstabilen pharmazeutischen Darreichungsformen enthaltend Parathormon oder ein Parathormon-Fragment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC., EP 96/04503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/29

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 215 (C-0716), 8 May 1990 & JP 02 049735 A (BIO CHIBA KK), 20 February 1990, see abstract ---	1-4
Y	EP 0 437 622 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 24 July 1991 see page 1, line 19 - line 25 see page 1, line 43 - line 46 see page 2, line 5 - line 15 ---	1-16
Y	US 4 816 568 A (HAMILTON JR EDWIN J ET AL) 28 March 1989 see column 2, line 40 - line 65 see column 4, line 22 - line 35 ---	1-4,8
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 1997

Date of mailing of the international search report

26.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC, EP 96/04503

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93 15109 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 5 August 1993 cited in the application see page 6, line 19 - page 7, line 16 ---	1-16
Y	EP 0 619 119 A (ASAHI CHEMICAL IND) 12 October 1994 cited in the application see page 2, line 24 - page 3, line 8 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 96/04503

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim 16 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out, based on the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT, EP 96/04503

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0437622	24-07-91	JP-A- 3041033 CA-A- 2035893 WO-A- 9100739	21-02-91 08-01-91 24-01-91
US-A-4816568	28-03-89	NONE	
WO-A-9315109	05-08-93	DE-A- 4203040 AU-A- 3628093 CA-A- 2126974 EP-A- 0625163 HU-A- 69708 JP-T- 7507051 ZA-A- 9300727	05-08-93 01-09-93 05-08-93 23-11-94 28-09-95 03-08-95 03-08-94
EP-A-0619119	12-10-94	US-A- 5563122 AU-A- 3095092 WO-A- 9311785 JP-A- 5306235	08-10-96 19-07-93 24-06-93 19-11-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC., EP 96/04503

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K38/29

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 215 (C-0716), 8.Mai 1990 & JP 02 049735 A (BIO CHIBA KK), 20.Februar 1990, siehe Zusammenfassung ---	1-4
Y	EP 0 437 622 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 24.Juli 1991 siehe Seite 1, Zeile 19 - Zeile 25 siehe Seite 1, Zeile 43 - Zeile 46 siehe Seite 2, Zeile 5 - Zeile 15 ---	1-16
Y	US 4 816 568 A (HAMILTON JR EDWIN J ET AL) 28.März 1989 siehe Spalte 2, Zeile 40 - Zeile 65 siehe Spalte 4, Zeile 22 - Zeile 35 ---	1-4,8

	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Februar 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26.02.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Remp, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC./EP 96/04503

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 93 15109 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 5.August 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 6, Zeile 19 - Seite 7, Zeile 16	1-16
Y	--- EP 0 619 119 A (ASAHI CHEMICAL IND) 12.Oktober 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 24 - Seite 3, Zeile 8 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/ 04503

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 16 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführte Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC 1 / EP 96/04503

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0437622	24-07-91	JP-A- 3041033	21-02-91
		CA-A- 2035893	08-01-91
		WO-A- 9100739	24-01-91
US-A-4816568	28-03-89	KEINE	
WO-A-9315109	05-08-93	DE-A- 4203040	05-08-93
		AU-A- 3628093	01-09-93
		CA-A- 2126974	05-08-93
		EP-A- 0625163	23-11-94
		HU-A- 69708	28-09-95
		JP-T- 7507051	03-08-95
		ZA-A- 9300727	03-08-94
EP-A-0619119	12-10-94	US-A- 5563122	08-10-96
		AU-A- 3095092	19-07-93
		WO-A- 9311785	24-06-93
		JP-A- 5306235	19-11-93